

**THIS PAGE IS INSERTED BY OIPE SCANNING  
AND IS NOT PART OF THE OFFICIAL RECORD**

**Best Available Images**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

**BLACK BORDERS**

**TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT**

**BLURRY OR ILLEGIBLE TEXT**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLORED PHOTOS HAVE BEEN RENDERED INTO BLACK AND WHITE**

**VERY DARK BLACK AND WHITE PHOTOS ✓**

**UNDECIPHERABLE GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE THE BEST AVAILABLE COPY. AS RESCANNING WILL NOT CORRECT IMAGES, PLEASE DO NOT REPORT THE IMAGES TO THE PROBLEM IMAGE BOX.**

10622687 - 10.27.03



AN

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :  A61K 31/40		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/51224</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Oktober 1999 (14.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/01918 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. März 1999 (22.03.99)  (30) Prioritätsdaten: 198 14 838.0      2. April 1998 (02.04.98)      DE		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.  Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE).  (72) Erfinder: NICKEL, Bernd; Alleestrasse 35, D-64367 Mühlthal (DE). SZELENYI, Istvan; Händelstrasse 32, D-90571 Schwaig (DE). SCHMIDT, Jürgen; Am Roggersberg 20, D-88690 Uhldingen-Mühlhofen (DE). EMIG, Peter; Ludwig-Erhard-Strasse 22, D-63486 Bruchköbel (DE). REICHERT, Dietmar; Elsavastrasse 79, D-63863 Eschau (DE). GÜNTHER, Eckhard; Wingertstrasse 176, D-63477 Maintal (DE). BRUNE, Kay; Weiherackerweg 17, D-91080 Mariolffstein (DE).			
<p><b>(54) Title:</b> INDOLYL-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH ANTITUMORAL ACTIVITY</p> <p><b>(54) Bezeichnung:</b> INDOLYL-3-GLYOXYLSÄURE-DERIVATE MIT ANTITUMORWIRKUNG</p> <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(1)</p> </div> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p>The invention relates to the use of N-substituted indol-3-glyoxyamides of general formula (1) as antitumoral agents, as well as to pharmaceutical compositions with an antitumoral activity characterised in that they contain at least one of the compounds of general formula (1), possibly in the form of their physiologically acceptable acid addition salts or N-oxides. The invention also relates to antitumoral agents containing as active ingredient one or more N-substituted indol-3-glyoxyamides of general formula (1) and their physiologically acceptable acid addition salts, and as far as possible their N-oxides, as well as a pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent or additive, in the form of tablets, dragées, capsules, solutions for infusion or ampoules, suppositories, dressings, powder preparations for inhalation, suspensions, creams and ointments.</p> <p><b>(57) Zusammenfassung</b></p> <p>Die Erfindung betrifft die Verwendung von N-substituierten Indol-3-glyoxylamiden der allgemeinen Formel (1) als Antitumormittel sowie pharmazeutische Zusammensetzung mit Antitumorwirkung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der allgemeinen Formel (1) ggf. auch in Form der physiologisch verträglichen Säureadditionssalze oder N-Oxide. Ferner umfasst die Erfindung auch Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff ein oder mehrere N-substituierte Indol-3-glyoxylamide gemäß der allgemeinen Formel (1) sowie ggf. deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze und, sofern möglich, N-Oxide und einen pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs- bzw. Hilfsstoff in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen zur Infusion oder Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbaren Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben.</p>			

***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Indolyl-3-glyoxylsäure-Derivate mit Antitumorwirkung**

5 Indol-3-glyoxylamide finden als pharmakodynamisch aktive Verbindungen und als Synthesebausteine in der pharmazeutischen Chemie eine vielfältige Verwendung.

In der Patentanmeldung Neth. Appl. 6502481 sind Verbindungen beschrieben, die über ein antiinflammatorisches und antipyretisches Wirkprofil und analgetische Aktivität verfügen.

10 In der britischen Anmeldung GB-PS 1 028 812 finden Derivate der Indolyl-3-glyoxylsäure und deren Amide Erwähnung als analgetisch, antikonsulsiv und  $\beta$ -adrenergisch wirksame Verbindungen.

15 G. Domschke et al. (Ber. 94, 2353 (1961)) beschreibt 3-Indolyl-glyoxylamide, die pharmakologisch nicht charakterisiert sind.

E. Walton berichtet in J.Med.Chem. 11,1252 (1968) über Indolyl-3-glyoxylsäure-Derivate, die inhibitorisch auf die Glycerophosphat-Dehydrogenase und Lactat-Dehydrogenase wirken.

20 In der Europäischen Patentschrift EP 675110 werden 1H-Indol-3-glyoxylsäureamide beschrieben, die als sPLA2-Inhibitoren profiliert werden und bei Behandlung des septischen Schocks, bei Pankreatitis, bei der Behandlung allergischer Rhinitis und rheumatischer Arthritis zur Anwendung kommen.

25

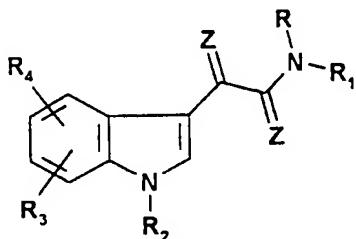
Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, N -substituierte Indol-3-glyoxylamide zur Verfügung zu stellen, die eine Antitumor-Wirkung besitzen und somit den verfügbaren Arzneischatz zu bereichern.

30 Die genannten Verbindungen sind bereits als Arzneimittel mit antiasthmatischer, antiallergischer und immunsuppressiver/immunmodulierender Wirkung aus DE- OS 196 36 150 A1 bekannt.

35

Der Gegenstand der Erfindung umfaßt daher die Verwendung von N -substituierten Indol-3-gloxylamiden der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung von Antitumormitteln, Antitumormittel mit einem Gehalt an Wirksubstanz gemäß Formel 1 und deren Einsatz zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

5

Formel 1

wobei die Reste R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und Z folgende Bedeutung haben:

10

R= Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann und dieser Phenylring seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen,

15

Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein- oder mehrfach mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann,

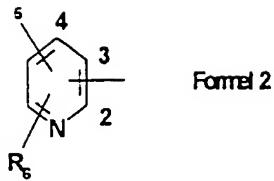
R steht ferner für die Benzyloxycarbonyl-Gruppe (Z-Gruppe) und für den tertiären Butoxycarbonylrest (Boc-Rest), weiterhin für die Acetylgruppe.

20

R<sub>1</sub> kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonylamino und mit der Carboxylgruppe bzw. mit der mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-

25

Gerüst der Formel 2 und deren N-Oxid



bedeuten und dessen N-Oxid, wobei das Pyridin-Gerüst wahlweise an den  
5 Ringkohlenstoff Atomen 2, 3 und 4 gebunden ist und mit den Substituenten R<sub>5</sub> und  
R<sub>6</sub> substituiert sein kann. Die Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> können gleich oder verschieden sein  
und die Bedeutung (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl sowie die Bedeutung (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl besitzen und ferner den  
Alcoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe Carboxyalkyloxy darstellen, bei dem  
10 die Alkylgruppe über 1-4 C-Atome verfügen kann.

- R<sub>1</sub> kann ferner ein 2-bzw. 4-Pyrimidinyl-Heterocyclus sein, wobei der 2-Pyrimidinyl-Ring  
ein- oder mehrfach mit der Methylgruppe substituiert sein kann, weiterhin das mit (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-  
amino-Rest substituierte 2-, 3-, und 4- und 8-Chinolylgerüst bedeuten, eine 2-, 3- und  
15 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des  
Pyridylmethylrestes der Chinolylgruppe und des Chinolylmethyl-Restes mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Nitro, Amino und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alcoxycarbonylamino substituiert  
sein können.
- R<sub>1</sub> kann weiterhin für den Fall, daß R = Wasserstoff, die Methyl -oder Benzylgruppe  
20 sowie den Benzyloxycarbonyl-Rest (Z-Rest), den tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-  
Rest) und die Acetylgruppe darstellt, die folgenden Reste bedeuten:  
-CH<sub>2</sub>COOH; -CH(CH<sub>3</sub>)-COOH; -(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH-COO-; H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-  
CH(COOH)-; HO-H<sub>2</sub>C-CH(COOH)-; Phenyl-CH<sub>2</sub>-CH(COOH)-; (4-Imidazolyl)-CH<sub>2</sub>-CH-  
25 (COOH)-; HN=C(NH<sub>2</sub>)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(COOH)-; H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH(COOH)-; H<sub>2</sub>N-CO-  
CH<sub>2</sub>-CH-(COOH)-; HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(COOH)-;
- R<sub>1</sub> kann weiterhin für den Fall, daß R Wasserstoff, die Z-Gruppe , den BOC-Rest, die  
Acetyl- oder die Benzylgruppe bedeuten, der Säurerest einer natürlichen oder  
unnatürlichen Aminosäure sein, z.B. den α-Glycyl-, den α-Sarkosyl-, den α-Alanyl-,  
den α-Leucyl-, den α-iso-Leucyl-, den α-Seryl-, den α-Phenylalanyl-, den α-Histidyl-,  
30 den α-Prolyl-, den α-Arginyl-, den α-Lysyl-, den α- Asparagyl- und den α-Glutamyl-  
Rest darstellen, wobei die Aminogruppen der jeweiligen Aminosäuren ungeschützt  
vorliegen oder geschützt sein können. Als Schutzgruppe der Aminofunktion kommen  
der Carbobenzoxy-Rest (Z-Rest) und der tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest)

sowie die Acetylgruppe in Frage. Im Fall des für R<sub>1</sub> beanspruchten Asparagyl- und Glutamylrestes liegt die zweite, nicht gebundene Carboxylgruppe als freie Carboxylgruppe oder in Form eines Esters mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanolen, z.B. als Methyl-, Ethyl- bzw. als tert.- Butylester vor.

5 Weiterhin kann R<sub>1</sub> die Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten. R und R<sub>1</sub> können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinring der Formel 3 oder einen Homopiperazinring bilden, sofern R<sub>1</sub> eine Aminoalkylengruppe darstellt, bei dem



Formel 3

10

R<sub>7</sub> einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion und mit der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylaminogruppe substituiert sein kann. R<sub>7</sub> bedeutet ferner die Benzhydryl-Gruppe und die Bis-p-fluorbenzylhydryl-Gruppe.

15 R<sub>2</sub> kann Wasserstoff und die (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Gruppe bedeuten, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch Halogen und Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann. Die für R<sub>2</sub> geltende (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Gruppe kann ferner durch die 2-Chinolylgruppe und das 2-,3- und 4-Pyridyl-Gerüst substituiert sein, die beide jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylgruppen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-gruppen substituiert sein können. R<sub>2</sub> steht ferner für den Aroyl-Rest, wobei der diesem Rest zugrunde liegende Arylteil den Phenylring darstellt, der ein- oder mehrfach durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann.

20

25

30

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Halogen und Benzyloxy bedeuten. Weiterhin können R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe, und die (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Funktion bedeuten.

5

Z steht für O und S

Unter der Bezeichnung Alkyl-, Alkanol-, Alkoxy- oder Alkylaminogruppe sind für die Reste

10 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> regelmäßig sowohl „geradkettige“ als auch „verzweigte“ Alkylgruppen zu verstehen, wobei „geradkettige Alkylgruppen“ beispielsweise Reste wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl bedeuten können und „verzweigte Alkylgruppen“ beispielsweise Reste wie Isopropyl oder tert.-Butyl bezeichnen. Unter „Cycloalkyl“ sind Reste wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl zu verstehen.

Die Bezeichnung „Halogen“ steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Die Bezeichnung „Alkoxygruppe“ stellt Reste wie beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isoproxy, Isobutoxy oder Pentoxy dar.

20 Die Verbindungen können auch als Säureadditionssalze eingesetzt werden, beispielsweise als Salze von Mineralsäuren, wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salze von organischen Säuren, wie beispielsweise Essigsäure, Milchsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Bernsteinsäure und 2-Hydroxyethansulfonsäure.

25 Sowohl die Verbindungen der Formel I als auch deren Salze sind biologisch aktiv.

Die Verbindungen der Formel 1 können in freier Form oder als Salze mit physiologisch verträglichen Säuren verabreicht werden.

30 Die Applikation kann peroral, parenteral, intravenös, transdermal oder inhalativ vorgenommen werden.

Weiterhin betrifft die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der Formel 1 oder deren Salze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs - bzw. Hilfsstoffen.

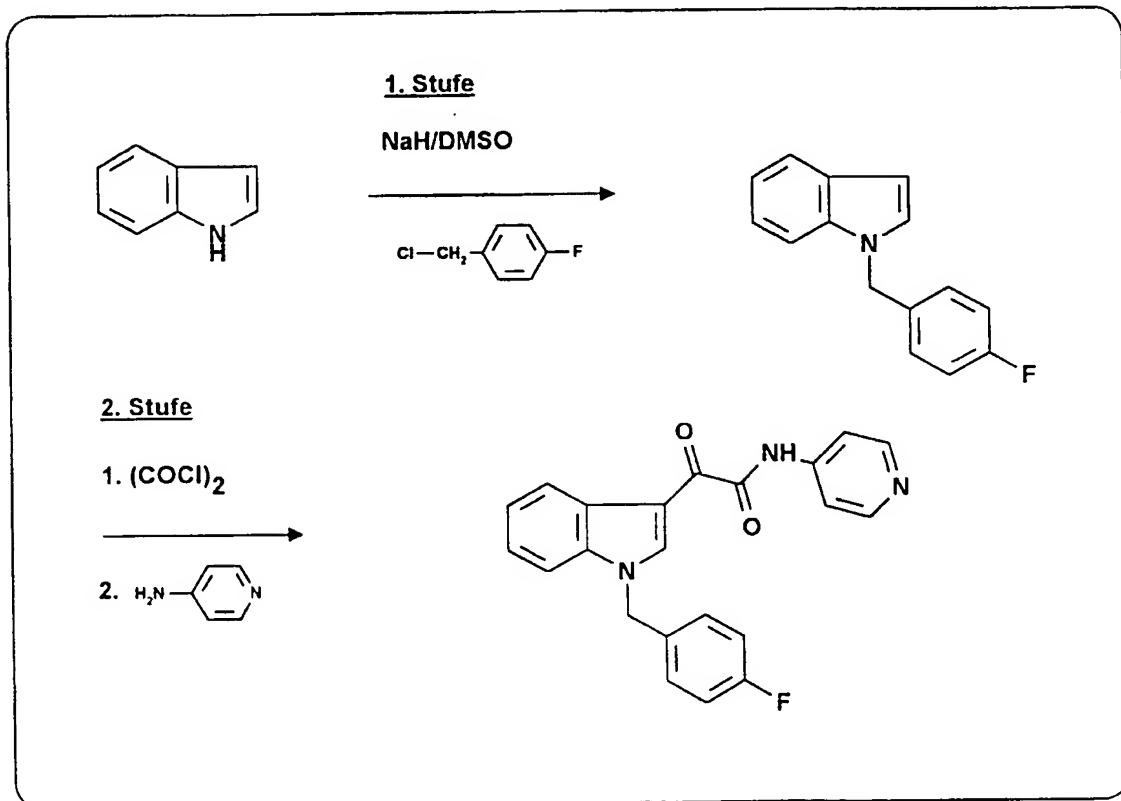
Als Applikationsformen eignen sich beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen zur Infusion oder Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbare Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben.

- 5 Die Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in den folgenden Reaktionsschemata 1 und 2 sowie in allgemeinen Vorschriften beschrieben. Alle Verbindungen lassen sich, wie beschrieben, oder analog herstellen.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit Z=O, R<sub>1</sub>=Aryl, Aralkyl, Heteroaryl und  
10 Heteroaralkyl sowie R<sub>2</sub>=Alkyl, Aralkyl und Heteroaralkyl sind gemäß des folgenden Schemas 1 erhältlich:

Schema 1

15



1. Stufe:

Das Indol-Derivat, das unsubstituiert oder an C-2 oder im Phenylgerüst einfach oder mehrfach substituiert sein kann, wird in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylenchlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einem Dreihalskolben unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre vorbereiteten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base, wie beispielsweise Natriumhydrid, pulversiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, 5 Dimethylaminopyridin oder Natriumamid in einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. 10 Sodann gibt man beispielsweise das gewünschte Alkyl-, Aralkyl- bzw. Heteroaralkylhalogenid gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators, wie z.B. Kupfer, zu und lässt einige Zeit, beispielsweise 3^ \*Minuten bis 12 Stunden, nachreagieren und hält die Temperatur innerhalb eines Bereichs von 0°C bis 120°C, vorzugsweise zwischen 30°C bis 15 80°C, besonders zwischen 50°C und 65°C. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung in Wasser gegeben, die Lösung z.B. mit Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-tert.-butylether oder Tetrahydrofuran extrahiert und die jeweils erhaltene organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Man engt die organische Phase im Vakuum ein, kristallisiert den verbleibenden Rückstand durch Anreiben oder 20 reinigt den ölichen Rückstand durch Umkristallisation, Destillation oder durch Säulen- bzw. Flash-Chromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel dient beispielsweise ein Gemisch aus Dichlormethan und Diethylether im Verhältnis 8:2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol im Verhältnis 9:1 (Vol/Vol).

25

2. Stufe

Das nach obenstehender Vorschrift der 1. Stufe erhaltene N-substituierte Indol wird unter Stickstoffatmosphäre in einem aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie 30 beispielsweise Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Xylol, Methylenchlorid oder Chloroform gelöst und zu einer unter Stickstoff-Atmosphäre bereiteten Lösung einer einfach molaren bis zu 60-prozentig überschüssigen Menge Oxalylchlorid in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel, wie z.B. in Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Xylol, Methylenchlorid gegeben, wobei die 35 Temperatur zwischen -5°C und 20°C gehalten wird. Man erhitzt sodann die Reaktionslösung bei einer Temperatur zwischen 10°C und 130°C, vorzugsweise zwischen

20°C und 80°C, besonders zwischen 30°C und 50°C für einen Zeitraum von 30 Minuten bis zu 5 Stunden und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Der verbleibende Rückstand des auf diese Weise gebildeten „Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids wird in einem aprotischen Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Toluol oder auch in einem 5 dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid gelöst, auf eine Temperatur zwischen 10°C und -15°C, vorzugsweise zwischen -5°C und 0°C, gekühlt und in Gegenwart eines Säurefängers mit einer Lösung des primären oder sekundären Amins in einem Verdünnungsmittel versetzt. Als 10 Verdünnungsmittel kommen die oben zur Auflösung des Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, 15 Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulverisiertes Kaliumhydroxid sowie überschüssiges, zur Reaktion eingesetztes, primäres oder sekundäres Amin Verwendung. Die Reaktion findet bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C, vorzugsweise bei 20-80°C, besonders zwischen 40°C und 60°C statt. Nach 1-3 20 stündiger Reaktionszeit und 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Hydrochlorid des Säurefängers filtriert, das Filtrat i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus einem organischen Lösungsmittel umkristallisiert oder durch Säulenchromatographie über Kieselgel oder Aluminiumoxid gereinigt. Als Laufmittel findet z.B. ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol (95:5, Vol/Vol) Verwendung.

20

### Ausführungsbeispiele

Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 und 2, denen das Syntheseschema 25 1 zugrundeliegt, wurden folgende Verbindungen synthetisiert, die unter Angabe der jeweiligen chemischen Bezeichnung aus der nachfolgenden Übersicht hervorgehen. In den Tabellen 1a - j auf den Seiten A - J sind aus der allgemeinen Formel 1 und den Substituenten R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> und Z die Strukturen dieser Verbindungen und ihre Schmelzpunkte zu ersehen:

30

#### Beispiel 1

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl] glyoxylamid (D 24241)

#### 1. Stufe

35

1-(4-Fluorbenzyl)-indol

In eine Mischung von 2,64g Natriumhydrid (0,11 Mol, Mineralölsuspension) in 100 ml Dimethylsulfoxid wird eine Lösung von 11,72g (0,1 Mol) Indol in 50 ml Dimethylsulfoxid gegeben. Man erhitzt 1,5 Stunden auf 60°C, lässt danach abkühlen und tropft 15,9g (0,11 Mol) 4-Fluorbenzylchlorid zu. Die Lösung wird auf 60°C erwärmt, über Nacht stehengelassen und sodann unter Rühren in 400 ml Wasser gegossen. Man extrahiert mehrmals mit insgesamt 150 ml Methylenchlorid, trocknet die organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat, filtriert und engt das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird i. Hochvakuum destilliert: 21,0g (96% d.Th.) Sdp. (0,5mm): 140°C

10

2. StufeN-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl] glyoxylamid (D 24241)

- 15 Zu einer Lösung von 2,25 ml Oxalylchlorid in 25 ml Ether wird bei 0°C und unter N<sub>2</sub> tropfenweise eine Lösung von 4,75 g (21,1 mMol) 1-(4-Fluorbenzyl)-indol in 25 ml Ether gegeben. Man erhitzt 2 Stunden zum Rückfluß und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Sodann wurden zum Rückstand 50 ml Tetrahydrofuran zugefügt, die Lösung auf -5°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 4,66 g (49,5 mMol) 4-Aminopyridin in 200 ml THF versetzt. Man erhitzt 3 Stunden zum Rückfluß und lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das 4-Aminopyridin Hydrochlorid wird abgesaugt, der Niederschlag mit THF gewaschen, das Filtrat i. Vak. eingeengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert.
- 20
- 25 Ausbeute: 7,09 g (90% d.Th.)

Schmelzpunkt: 225-226°CElementaranalyse:

30

ber.	C	70,77	H	4,32	N	11,25
gef.	C	71,09	H	4,36	N	11,26

- 35 Beispiel 2, D 24242 N-(Pyridin-4-yl)-(1-methyl-indol-3-yl) glyoxylamid

Beispiel 3, D 24834 N-(Pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 4, D 24835 N-(Pyridin-3-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

5 Beispiel 5, D 24836 N-(Pyridin-3-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 6, D 24840 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

10 Beispiel 7, D 24841 N-(4-Nitrophenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 8, D 24842 N-(2-Chlorpyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 9, D 24843 N-(Pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

15 Beispiel 10, D 24848 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 11, D 24849 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 12, D 24850 N-(4-Fluorphenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

20 Beispiel 13, D 24851 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 14, D 24852 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

25 Beispiel 15, D 24853 N-(Pyridin-2-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 16, D 24847 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(2-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 17, D 24858 (4-Phenyl-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

30 Beispiel 18, D 24854 N-(Pyridin-2-yl)-(1-benzyl-indol-3-yl)-glyoxylamid

Beispiel 19, D 25421 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-  
glyoxylamid

35 Beispiel 20, D 25422 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-indol-3-yl]-  
glyoxylamid

Beispiel 21, D 25423 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-cyclopentyloxycarbonylamino-indol-3-yl]-glyoxylamid

5 Beispiel 22, D 25420 4-(Pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 23, D 24866 N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-(allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

10

Beispiel 24 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-methoxy-indol-3-yl]-glyoxylamid

Beispiel 25 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-ethoxycarbonylamino-methyl-

15

indol-3-yl]-glyoxylamid

Ausgangsstufen für die nach Syntheseschema 1 hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel 1, die aus Tabelle 1 hervorgehen.

20 Für die Syntheseendstufen D 24241 D 24242 D 24834 D 24835

D 24836 D 24840 D 24841 D 24842

D 24843 D 24848 D 24849 D 24850

25

D 24851 D 24852 D 24853 D 24847

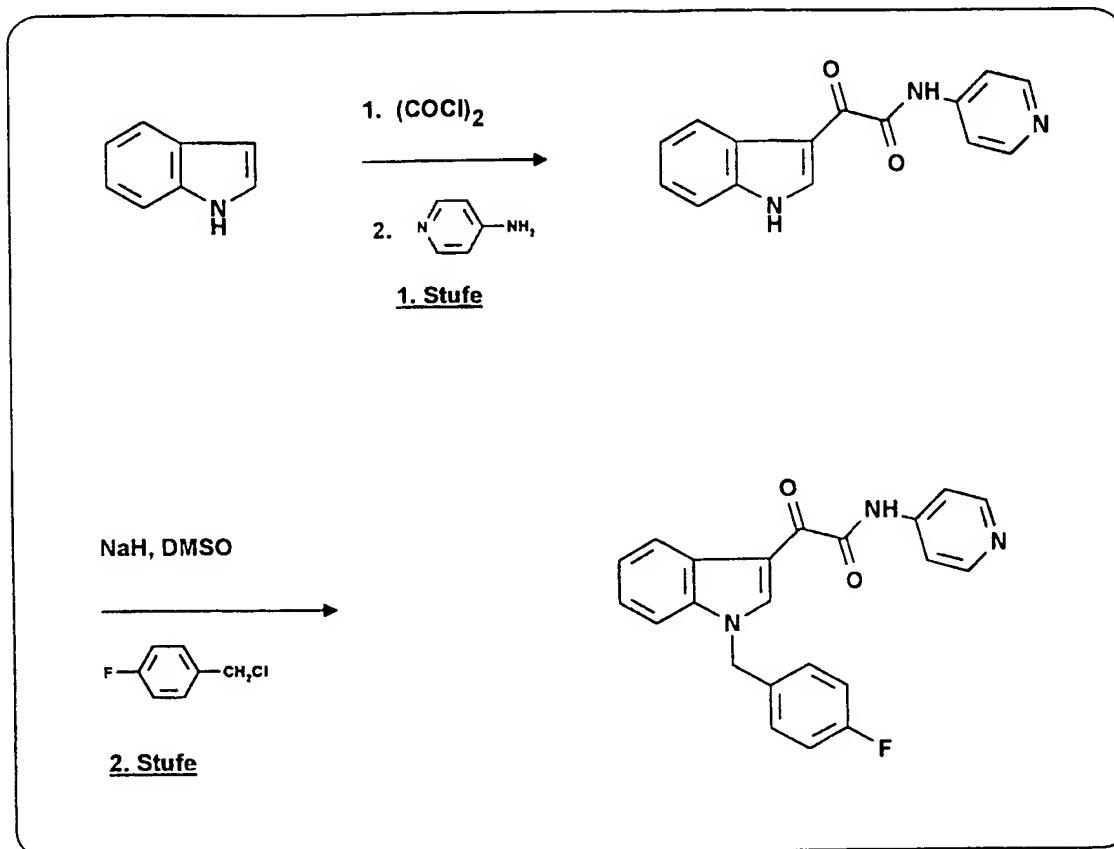
D 24858 D 24854 D 25420 D 25422

30

D 25421 D 25423 sind alle Vorstufen käuflich.

Weiterhin sind die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit Z=O, R<sub>1</sub>=Aryl, Aralkyl, Heteroaryl, Heteroaralkyl und der Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe sowie R<sub>2</sub>=alkyl, aralkyl und der Heteroaralkyl-Gruppe auch nach dem Syntheseweg des Schemas 2 erhältlich:

35

Schema 2

- 5 Nach dem vorliegenden Schema 2 wurden die Verbindungen D 24241, D24841, D 24840 und D 24834 (2. Stufe des Reaktionsschemas 2, s. auch Tabelle 1) sowie deren jeweilige Vorstufen D 24825, D 24831, D 24832 und D 24833 (1. Stufe des Reaktionsschemas 2, s. auch Tabelle 2 auf der Seite K ) erhalten.

10

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorobenzyl)-indol-3-yl]glyoxylamid (D 24241)1. Stufe

- 15 N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid

Zu einer Lösung von 9 ml Oxalylchlorid in 100 ml wasserfreiem Ether wird tropfenweise bei 0°C eine Lösung von 10 g (85.3 mMol) Indol in 100 ml Ether zugegeben. Man hält das

Gemisch 3 Stunden unter Rückfluß. Sodann wird bei -5°C eine Suspension von 12 g (127,9 mMol) 4-Aminopyridin in 500 ml Tetrahydrofuran zugetropft, das Reaktionsgemisch unter Rühren 3 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Man filtrerte, behandelte den Niederschlag mit Wasser und reinigte die 5 getrocknete Verbindung über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60, Fa. Merck AG, Darmstadt) unter Anwendung des Elutionsmittels Methylchlorid/Ethanol (10:1,v/v).

Ausbeute: 9,8g (43,3% d.Th.)

10 Fp.: ab 250 °C

2. Stufe:

N-(Pyridin-4-yl)-[1-[4-fluorbenzyl]-indol-3-yl]glyoxylamid (D24241)

15

Das nach der 1. Stufe erhaltene N-(Pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoxylamid wird gemäß der „Benzylierungsvorschrift“ (Seite 5) mit 4-Fluorbenzylchlorid umgesetzt und die erhaltene Verbindung D 24241 isoliert.

20 Ausbeute: 41% d.Th.

Schmp.: 224-225°C

Elementaranalyse: Ber. C 70,77 H 4,32 N 11,25

25

Gef. C 70,98 H 4,40 N 11,49

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Schema 2

30

1. Stufe:

Zu einer unter Stickstoffatmosphäre bereiteten Lösung einer einfach molaren bis zu 60% überschüssigen Menge Oxalylchlorid in einem aprotischen oder unpolaren Lösungsmittel,

35 wie z.B. in Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder auch Dichlormethan, wird bei einer Temperatur zwischen -5°C und +5°C tropfenweise das in

einem Lösungsmittel, wie z.B. oben für Oxalylchlorid angegeben, gelöste Indol-Derivat, das unsubstituiert oder an C-2 bzw. im Phenylring substituiert sein kann, zugegeben. Man erhitzt sodann die Reaktionslösung für 1 bis zu 5 Stunden auf eine Temperatur zwischen 10°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 20°C und 80°C, besonders zwischen 30°C und 5 60°C und dampft anschließend das Lösungsmittel ab. Der verbleibende Rückstand des (Indol-3-yl) glyoxylsäurechlorids wird in einem aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, Toluol oder auch in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid gelöst bzw. suspendiert, auf eine Temperatur zwischen -10°C und +10°C, vorzugsweise auf -5°C 10 bis 0°C gekühlt und in Gegenwart eines Säurefängers mit einer Lösung des primären oder sekundären Amins in einem Verdünnungsmittel versetzt. Als Verdünnungsmittel kommen die zur Auflösung des „Indolyl-3-glyoxylsäurechlorids“ verwendeten Lösungsmittel in Frage. Als Säurefänger finden Triethylamin, Pyridin, Dimethylaminopyridin, bas. Ionenaustauscher, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, pulverisiertes Kaliumhydroxid sowie überschüssiges, zur 15 Reaktion eingesetztes primäres oder sekundäres Amin Verwendung. Die Reaktion findet bei einer Temperatur von 0°C bis 120°C, vorzugsweise bei 20-80°C, besonders zwischen 40°C und 60°C statt. Nach 1-4-stündiger Reaktionszeit und 24-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird filtriert, der Niederschlag mit Wasser digeriert, abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Man reinigt die gewünschte Verbindung durch Umlkristallisation in einem 20 organischen Lösungsmittel oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel findet z.B. ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol (10:1, vol/vol) Verwendung.

25 2. Stufe

Das nach obenstehender Vorschrift der 1. Stufe erhaltene „Indol-3-yl-glyoxylamid“ wird in einem protischen, dipolar aprotischen oder unpolaren organischen Lösungsmittel, wie z.B. in Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-30 Methylpyrrolidon, Dioxan, Toluol oder Methylenchlorid gelöst und tropfenweise zu einer in einem Dreihalskolben unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre vorbereiten molaren oder überschüssig eingesetzten Suspension einer Base, wie z.B. Natriumhydrid, pulverisiertes Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butylat, Dimethylaminopyridin oder Natriumamid in einem geeigneten Lösungsmittel gegeben. Sodann gibt man das gewünschte Alkyl-, Aralkyl-bzw. 35 Heteroaralkylhalogenid entweder unverdünnt oder in einem Verdünnungsmittel, das z.B. auch zur Lösung des „Indol-3-yl-glyoxylamids“ verwendet wurde, gegebenenfalls unter

Zusatz eines Katalysators, wie z.B. Kupfer, zu und läßt einige Zeit, z.B. 30 Minuten bis 12 Stunden, reagieren und hält die Temperatur innerhalb eines Bereichs zwischen 0°C und 120°C, vorzugsweise zwischen 30°C und 80°C, besonders zwischen 50 und 70°C. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben, die Lösung z.B.

- 5 mit Diethylether, Dichlormethan, Chloroform, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran bzw. n-Butanol extrahiert und die jeweils erhaltene organische Phase mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Man engt die organische Phase im Vakuum ein, kristallisiert den verbleibenden Rückstand durch Anreiben bzw. reinigt den ölichen Rückstand durch Destillation oder durch Säulen-

- 10 bzw. Flashchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid. Als Laufmittel dient beispielsweise ein Gemisch aus Methylenchlorid und Diethylether im Verhältnis 8:2 (Vol/Vol) oder ein Gemisch aus Methylenchlorid und Ethanol im Verhältnis 9:1 (V/V)

Gemäß dieser allgemeinen Vorschrift für die Stufen 1 und 2, denen das Syntheseschema 2

- 15 zugrundeliegt, wurden die Verbindungen D 24241, D 24841, D 24840 und D 24834 synthetisiert, die auch schon gemäß des Syntheseablaufs des Reaktionsschemas 1 dargestellt wurden und aus Tabelle 1 hervorgehen. Die diesbezüglichen Vorstufen dieser Verbindungen sind aus Tabelle 2 auf Seite K und L ersichtlich.

20

Die Verbindungen zeigen eine gute dosisabhängige Antitumorwirkung in den folgenden pharmakologischen Modellen:

- 25 Die Indole besonders D-24851 und D-24241 sind zuerst im XTT- Proliferationstest-/ Zytotoxizitätstest aufgefallen (Tab.3 und Tab. 3a ). In diesem Testsystem wird der Einfluß von Substanzen auf das Proliferationsverhalten von Tumorzelllinien untersucht. Dabei wird das zytotoxische Potential dieser Substanzen erfaßt. Die Testmethode ist bei Scudiero et al. 1988, Cancer Res. 48, 4827 beschrieben.

30

Es wurden bei den Untersuchungen folgende Tumorzelllinien eingesetzt:

Die KB-Zelllinie ein epidermales Karzinom der Mundhöhle,

die L1210-Zelllinie eine lymphatische Leukämie der Maus,

die LNCAP-Zelllinie ein Prostatakarzinom und

- 35 die SK-OV-3 Zelllinie ein Ovarial-karzinom.

In allen vier Tumorzelllinien war eine große Anzahl von verschiedenen Indolen wirksam. Die stärksten Wirkungen zeigten D-24851 und D-24241, wobei D-24851 wirksamer war als D-24241 (Tab.3 und 4).

- 5 In weiteren vergleichenden Untersuchungen mit D-24851 und D-24241 im Hohlfaser Assay an der Nacktmaus und an der L1210 (Maus) konnte bei beiden Verbindungen eine starke dosisabhängige Antitumorwirkung beobachtet werden (Tab. 3 und 5). Im Hohlfaser Assay waren beide Verbindungen nahezu gleich stark wirksam, während an der L1210 D-24851 nach peroraler und intraperitonealer Gabe deutlich stärker wirksam war als D-24241. Im  
10 Vergleich zu den auf dem Markt befindlichen Antitumor-Substanzen ist D-24851 im Leukämiemodell in vielen Fällen deutlich stärker wirksam als die bekannten Vergleichsverbindungen (Tab. 5).

Ein weiterer großer Vorteil von D-24851 im Vergleich zu den auf dem Markt befindlichen  
15 Antitumor-Substanzen ist die geringe Toxizität der Verbindung (Tab. 3 und 5). Mit LD 50 Werten von 1000 mg/kg p.o. und > 1000 mg/kg i.p. verfügt die Verbindung über eine große therapeutische Breite.

Weiterhin konnte nach Gabe von D-24851 keine DNA-Fragmentierung beobachtet werden.  
Auch im Haematopoese Versuch wurden keine der untersuchten Blutparameter durch die  
20 intraperitoneale Gabe von D-24851 verändert.

In einem weiteren Chemotherapiemodell dem Dunning -Tumor an der Ratte konnte nach mehrmaliger peroraler Gabe von D-24851 ein Tumorwachstumsstop und bei einigen Tieren sogar eine Tumorregression beobachtet werden.

25 Im KB-Versuch an der Nacktmaus konnte ebenfalls nach Gabe der beiden Indole D-24851 und D-24241 eine Antitumorwirkung beobachtet werden (Tab. 3, 3a und 4).

Bei den Untersuchungen mit der Tumorzelllinie L1210, eine lymphatische Leukämie der  
30 Maus, zeigte sich nach intraperitonealer bzw. peroraler Gabe von D 24851 mit 100 und 147 mg/kg mehrfach-Gabe eine deutliche dosisabhängige Verlängerung der Überlebenszeit (Figur 1a und Figur 1b).

Aufgrund der guten therapeutischen Breite, die experimentell nachgewiesen wurde, kann  
35 die Wirksubstanz höher als handelsübliche Tumorpharmaka dosiert werden.

Ohne mit der nach folgenden Angabe den Umfang der Erfindung einzuschränken zu wollen ist zu sagen, daß Dosierungen ab etwa 20 mg bis zu 500 mg täglich oral möglich sind.  
 Bei intravenöser Gabe als Injektion oder als Infusion können bis zu 250 mg/Tag oder mehr je nach Körpergewicht des Patienten und individueller Verträglichkeit verabreicht werden.

5

10 **Tabelle 3****Zusammenstellung D-24851 gemäß Beispiel 13****D-24851 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid**

15

<b>Modell</b>	<b>Result.</b>	<b>SK-OV-3</b>	<b>KB</b>	<b>L1210</b>	<b>LNCaP</b>	<b>MCF-7</b>	<b>Tox</b>
XTT ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\text{EC}_{50}$	$\approx 0.03$	$\approx 0.017$	$\approx 0.017$	$\approx 0.03$		
1x ip (mg/kg)	$\text{DL}_{50}$						$= 1000$
1x per os (mg/kg)	$\text{DL}_{50}$						$> 1000$
Hohlfaser intraperitoneal 4 x 46 mg/kg ip	% INH		keine Wirkung	56		38	
Hohlfaser intraperitoneal 4 x 147 mg/kg ip	% INH		12	60		68	
Hohlfaser subcutan 4 x 46 mg/kg ip	% INH		44	keine Wirkung		47	
Hohlfaser subcutan 4 x 147 mg/kg ip	% INH		35	67		68	
In Vivo:							
1 x 681 mg/kg ip 1 x 464 mg/kg ip	% ILS			0 18			
4 x 215 mg/kg ip 4 x 147 mg/kg ip	% ILS			13 94			
7 x 100 mg/kg ip 7 x 147 mg/kg ip	% ILS			35 59			
1 x 681 mg/kg po 4 x 215 mg/kg po 7 x 100 mg/kg po 7 x 147 mg/kg po	% ILS			22 31 63 75			
7 x 46 mg/kg ip 2 x 215 mg/kg po	% WHI		33 18				

Tab IIe 3 a

5

Substanz gemäß Beispiel (D-Nummer)	Tumorzellen XTT			
	KB	L 1210	LNCAP	SK-OV-3
	EC <sub>50</sub> [µg/ml]	EC <sub>50</sub> [µg/ml]	EC <sub>50</sub> [µg/ml]	EC <sub>50</sub> [µg/ml]
1 (D 24241)	0,020	0,170	>31,600	0,170
3 (D 24834)	1,75	1,75	9,250	1,750
4 (D 24835)	17,5	1,750	>31,6	9,200
6 (D 24840)	3,100	1,750	>31,6	17,5
9 (D 24843)	0,050	0,090	3,240	1,750
10 (D 24848)	4,060	1,75	>31,6	7,220
11 (D 24849)	4,590	1,750	17,500	4,250
12 (D 24850)	>31,6	0,017	>31,6	>31,6
13 (D 24851)	0,017	0,017	0,030	0,030
14 (D 24852)	1,75	1,75	17,5	2,58
15 (D 24853)	>31,6	3,1	>31,6	>31,6
16 (D 24847)	4,59	1,75	17,500	4,250
Tabelle 2 (D 24831)	17,5	17,5	17,5	17,5

Weitere tierexperimentelle Ergebnisse:

Am Dunning Tumor konnte nach Gabe von 7x 100 mg/kg und 7x 147 mg/kg  
5 p.o. D-24851 ein Tumorwachstumsstop, bei einigen Tieren sogar eine  
Tumorregression beobachtet werden.

Die Testung der kristallinen Form brachte im Vergleich zur ursprünglichen  
Form keine Unterschiede.

10

D-24851 verursacht keine DNA-Fragmentierung

Im Haematopoeze Versuch wurde keiner der untersuchten Blutparameter  
durch die intraperitoneale Gabe von D-24851 verändert.

15

20 **Tabelle 4**

**D 24241 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl] glyoxylamid  
gemäß Beispiel 1**

Modell	Result.	SK-OV-3	KB	L1210	LNCaP	MCF-7	Tox
XTT ( $\mu$ g/ml)	EC <sub>50</sub>	$\approx$ 0.17	$\approx$ 0.02	$\approx$ 0.17	>31.6		
1x ip (mg/kg)	DL <sub>50</sub>						$\approx$ 158
1x per os (mg/kg)	DL <sub>50</sub>						> 1000
Hohlfaser intraperitoneal 4 x 15.8 mg/kg ip	% INH		46	43		keine Wirkung	
Hohlfaser subcutan 4 x 15.8 mg/kg ip	% INH		81	68		33	
In Vivo:							
1 x 14.7 mg/kg ip	% ILS			keine Wirkung			
1 x 30 mg/kg per os	% ILS			keine Wirkung			
1 x 464 mg/kg per os	% ILS			44			
4 x 30 mg/kg per os	% ILS			keine Wirkung			

<b>6 x 30 mg/kg per os</b>	% ILS			<b>keine Wirkung</b>			
<b>14 x 30 mg/kg per os</b>	% ILS			<b>keine Wirkung</b>			
<b>19 x 50 mg/kg per os</b>	% ILS			<b>50</b>			
<b>2 x 46.4 mg/kg ip</b>	% WHI		<b>22</b>				
<b>4 x 21.5 mg/kg ip</b>	% WHI		<b>keine Wirkung</b>				
<b>2 x 215 mg/kg po</b>	% WHI		<b>47</b>				

**Tabelle 5**

5

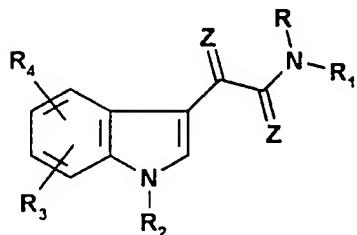
**Vergleich der Antitumorwirkung von D-24851 bzw. D-24241 mit Standardverbindungen**

10	<b>Substanz</b>	Tox. mg/kg	L1210 mg/kg	XTT EC 50 ( $\mu$ g/ml)
15	<b>D-24851</b>	$\approx$ 1000 i.p.	4x 147 i.p. 94% ILS	KB $\approx$ 0.017 L1210 $\approx$ 0.017 SKOV3 $\approx$ 0.03 LNCAP $\approx$ 0.03
20	<b>D-24241</b>	$\approx$ 158 i.p.	19x 50 p.o. 50% ILS	KB $\approx$ 0.02 L1210 $\approx$ 0.17 SKOV3 $\approx$ 0.17 LNCAP > 31.6
25	Mitoxantron	16 i.v.	1x 4.64 i.v. 144% ILS	KB ~ 0.174 L1210 < 0.0003 SKOV3 ~0.174 LNCAP ~0.017
30	5-Fluoruracil	-----	1x 147 i.p. 72% ILS 4x 68.1 i.p. 83% ILS	-----
35	Methotrexat	-----	1x 53.7 i.p. 39% ILS	KB ~ 0.007 L1210 n.d. SKOV3 > 31.6 LNCAP n.d.

	Etoposid	$\approx 158.0$ i.p. $> 68.1$ i.v.	1x 46.4 i.p. 56% ILS	-----
5	Ratjadon	$\sim 16.0$ i.p. $\sim 30.0$ i.v.	1x 1.47 i.p. 22% ILS	KB < 0.003 L1210 < 0.003 SKOV3 < 0.003 LNCAP < 0.003
10	Epothilon B	$\approx 100.0$ i.p.	1x 10 i.p. 44% ILS	KB ~0.0002 L1210 ~0.0017 SKOV3 ~0.0031 LNCAP ~0.014
15	Taxol	$\approx 158$ i.p.	1x 14.7 i.v. 22 % 1x 46.4 i.v. 61 % ILS	KB < 0.003 L1210 < 0.003 SKOV3 < 0.003 LNCAP < 0.003
20	Vincristin	$\approx 3.0$ i.v.	1x1.0 i.p. 29% ILS	KB < 0.001 L1210 0.004 SKOV3 0.003 LNCAP 0.004
25	Adriamycin	$\approx 27.0$ i.v.	1x14.7 i.v. 111% ILS	KB 0.15 L1210 0.174 SKOV3 0.089 LNCAP 0.17
30	Cisplatin	$\approx 16.0$ i.p. $\approx 73.0$ p.o.	1x3.16 i.p. 38.9% ILS	L1210 0.30
35	Carboplatin	$\approx 158.0$ i.p. $\approx 841.0$ p.o.	1x100 i.p. 41% ILS	-----
40	Lobaplatin	$\approx 34.0$ i.p.	1x14.7 i.p. 55.0% ILS	-----
45	Cyclophosphamid	$\approx 340.7$ i.v.	1x46.4 i.v. 40% ILS	-----
	Ifosfamid	$\approx 732$ i.p.	1x316 i.p. 89% ILS	-----
	Miltefosin	$\approx 46.4$ i.p. $\approx 464-1000$ p.o.	keine W/kg.	-----

**Patentansprüche**

- 5 1. N -substituierte Indol-3-gloxyamide der allgemeinen Formel 1 zur Verwendung  
als Antitumormittel,

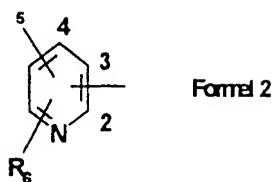
**Formel 1**

- 10 wobei die Reste R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und Z folgende Bedeutung haben:

R= Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch den Phenylring substituiert sein kann und dieser Phenylring seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, durch Carboxylgruppen, mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen, Benzyloxygruppen sowie durch eine im Phenylteil ein- oder mehrfach mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppen, Halogenatomen oder Trifluormethylgruppen substituierte Benzylgruppe substituiert sein kann,

15 R steht ferner für die Benzyloxycarbonyl-Gruppe (Z-Gruppe) und für den tertiar-Butoxycarbonylrest (Boc-Rest), weiterhin für die Acetylgruppe.

R<sub>1</sub> kann den Phenylring, der ein- oder mehrfach mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino und mit der Carboxylgruppe bzw. mit der mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanolen veresterten Carboxylgruppe substituiert ist, oder ein Pyridin-Gerüst der Formel 2 und deren N-Oxid

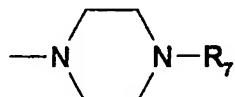


- bedeuten und dessen N-Oxid, wobei das Pyridin-Gerüst wahlweise an den  
 5 Ringkohlenstoff Atomen 2, 3 und 4 gebunden ist und mit den Substituenten R<sub>5</sub> und  
 R<sub>6</sub> substituiert sein kann. Die Reste R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> können gleich oder  
 verschieden sein und die Bedeutung (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl sowie die Bedeutung (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-  
 Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Nitro, Amino, Hydroxy, Halogen und Trifluormethyl  
 besitzen und ferner den Ethoxycarbonylamino-Rest sowie die Gruppe  
 10 Carboxyalkyloxy darstellen, bei dem die Alkylgruppe über 1-4 C-Atome verfügen  
 kann.
- R<sub>1</sub> kann ferner ein 2-bzw. 4-Pyrimidinyl-Heterocyclus sein, wobei der 2-Pyrimidinyl-Ring  
 ein- oder mehrfach mit der Methylgruppe substituiert sein kann, weiterhin das  
 mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminogruppe und dem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 15 Alkyl- amino-Rest substituierte 2-, 3-, und 4- und 8-Chinolylgerüst bedeuten, eine 2-,  
 3- und 4-Chinolylmethylgruppe darstellen, wobei die Ringkohlenstoffe des  
 Pyridylmethylrestes der Chinolylgruppe und des Chinolylmethyl-Restes mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Nitro, Amino und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino substituiert  
 sein können.
- 20 R<sub>1</sub> kann weiterhin für den Fall, daß R = Wasserstoff, die Methyl -oder Benzylgruppe  
 sowie den Benzyloxycarbonyl-Rest (Z-Rest), den tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-  
 Rest) und die Acetylgruppe darstellt, die folgenden Reste bedeuten:  
 -CH<sub>2</sub>COOH; -CH(CH<sub>3</sub>)-COOH; -(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH-COO-; H<sub>3</sub>C-H<sub>2</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-  
 CH(COOH)-; HO-H<sub>2</sub>C-CH(COOH)-; Phenyl-CH<sub>2</sub>-CH(COOH)-; (4-Imidazolyl)-CH<sub>2</sub>-CH-  
 25 (COOH)-; HN=C(NH<sub>2</sub>)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(COOH)-; H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH(COOH)-; H<sub>2</sub>N-CO-  
 CH<sub>2</sub>-CH-(COOH)-; HOOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH(COOH)-;
- R<sub>1</sub> kann weiterhin für den Fall, daß R Wasserstoff, die Z-Gruppe , den BOC-Rest, die  
 Acetyl- oder die Benzylgruppe bedeuten, der Säurerest einer natürlichen oder  
 unnatürlichen Aminosäure sein, z.B. den α-Glycyl-, den α-Sarkosyl-, den α-Alanyl-,  
 30 den α-Leucyl-, den α-iso-Leucyl-, den α-Seryl-, den α-Phenylalanyl-, den α-Histidyl-,  
 den α-Prolyl-, den α-Arginyl-, den α-Lysyl-, den α- Asparagyl- und den α-Glutamyl-  
 Rest darstellen, wobei die Aminogruppen der jeweiligen Aminosäuren ungeschützt  
 vorliegen oder geschützt sein können. Als Schutzgruppe der Aminofunktion kommen

der Carbobenzoxy-Rest (Z-Rest) und der tert.-Butoxycarbonyl-Rest (BOC-Rest) sowie die Acetylgruppe in Frage. Im Fall des für R<sub>1</sub> beanspruchten Asparagyl- und Glutamylrestes liegt die zweite, nicht gebundene Carboxylgruppe als freie Carboxylgruppe oder in Form eines Esters mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanolen, z.B. als Methyl-, Ethyl- bzw. als tert.-Butylester vor.

Weiterhin kann R<sub>1</sub> die Allylaminocarbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten. R und R<sub>1</sub> können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinring der Formel 3 oder einen Homopiperazinring bilden, sofern R<sub>1</sub> eine Aminoalkylengruppe darstellt, bei dem

10



Formel 3

R<sub>7</sub> einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion und mit der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylaminogruppe substituiert sein kann. R<sub>7</sub> bedeutet ferner die Benzhydryl-Gruppe und die Bis-p-fluorbenzylhydryl-Gruppe.

R<sub>2</sub> kann Wasserstoff und die (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Gruppe bedeuten, wobei die Alkylgruppe ein- oder mehrfach durch Halogen und Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanolen veresterten Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann. Die für R<sub>2</sub> geltende (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-Gruppe kann ferner durch die 2-Chinolylgruppe und das 2-, 3- und 4-Pyridyl-Gerüst substituiert sein, die beide jeweils ein- oder mehrfach durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylgruppen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxygruppen substituiert sein können. R<sub>2</sub> steht ferner für den Aroyl-Rest, wobei der diesem Rest zugrunde liegende Arylteil den Phenylring darstellt, der ein- oder mehrfach durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxylgruppen mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanolen veresterte Carboxylgruppen, Trifluormethylgruppen, Hydroxylgruppen, Methoxygruppen, Ethoxygruppen oder Benzyloxygruppen substituiert sein kann.

$R_3$  und  $R_4$  können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_7$ )-Cycloalkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkanoyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, Halogen und Benzyloxy bedeuten.  
 Weiterhin können  $R_3$  und  $R_4$  die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die ( $C_1$ - $C_4$ )-mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe, und die ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxycarbonylamino-( $C_1$ - $C_6$ )-alkyl-Funktion bedeuten.

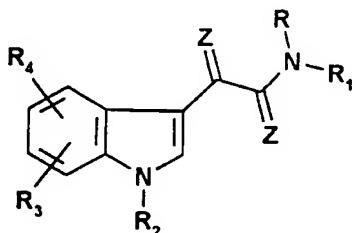
5

Z steht für O und S

10

2. N -substituierte Indol-3-gloxylamide gemäß Anspruch 1 mit der Formel 1a zur Verwendung als Antitumormittel,

15



Formel 1 a

wobei die Reste

20  $R$  = Wasserstoff

$R_1$  = 4-Pyridyl, 4-Fluorophenyl

$R_2$  = Benzyl, 4-Chlorbenzyl, 4-Fluorobenzyl, 3-Pyridylmethyl, 4-Brombenzyl

$R_3$  und  $R_4$  = Wasserstoff und

Z Sauerstoff bedeuten.

25

3. Pharmazeutische Zusammensetzung mit Antitumorwirkung gekennzeichnet, durch einen Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 bzw. 1a ggf. auch sie als Säureadditionssalze, beispielsweise als Salze von Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salze von organischen Säuren, wie beispielsweise Essigsäure, Milchsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Bernsteinsäure und 2-Hydroxyethansulfonsäure sowie möglich,

deren N-Oxide.

4. Verwendung von N -substituierten Indol-3-glyoxylamiden der allgemeinen Formel 1 bzw. 1a sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von

5 Antitumormitteln zur Behandlung von Tumorerkrankungen unter Verwendung dieser Mittel und zwar insbesondere der folgenden Verbindungen bzw. deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren bzw. sofern möglich deren N-Oxiden:

D 24241 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl] glyoxylamid

10 D 24843 N-(Pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

D 24850 N-(4-Fluorophenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

D 24851 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

D -25505 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl] glyoxylamid HCL

15 5. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff ein oder mehrere N -substituierte Indol-3-glyoxylamide gemäß der allgemeinen Formel 1 bzw. 1a sowie ggf. deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, insbesondere jedoch eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 4 .

20 6. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff

D 24241 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl] glyoxylamid bzw. dessen Hydrochlorid

7. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff

25 D 24843 N-(Pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoxylamid

8. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff

D 24850 N-(4-Fluorophenyl)-[1-(3-pyridylmethyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

30 9. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff

D 24851 N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-chlorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoxylamid

10. Antitumormittel enthaltend als aktiven Wirkstoff ein oder mehrere N -substituierte Indol-3-glyoxylamide gemäß der allgemeinen Formel 1 bzw. 1a sowie ggf. deren physiologisch

35 verträglichen Säureadditionssalze und, sofern möglich, N-Oxide, insbesondere jedoch eine oder mehrere Verbindungen gemäß Anspruch 4 sowie 6 bis 8 und einen pharmazeutisch

verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs - bzw. Hilfsstoff in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen zur Infusion oder Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbaren Pulverzubereitungen, Suspensionen ,Cremes und Salben.

Fig. 1b  
Murine leucemia L 1210: D-24851 p.o.

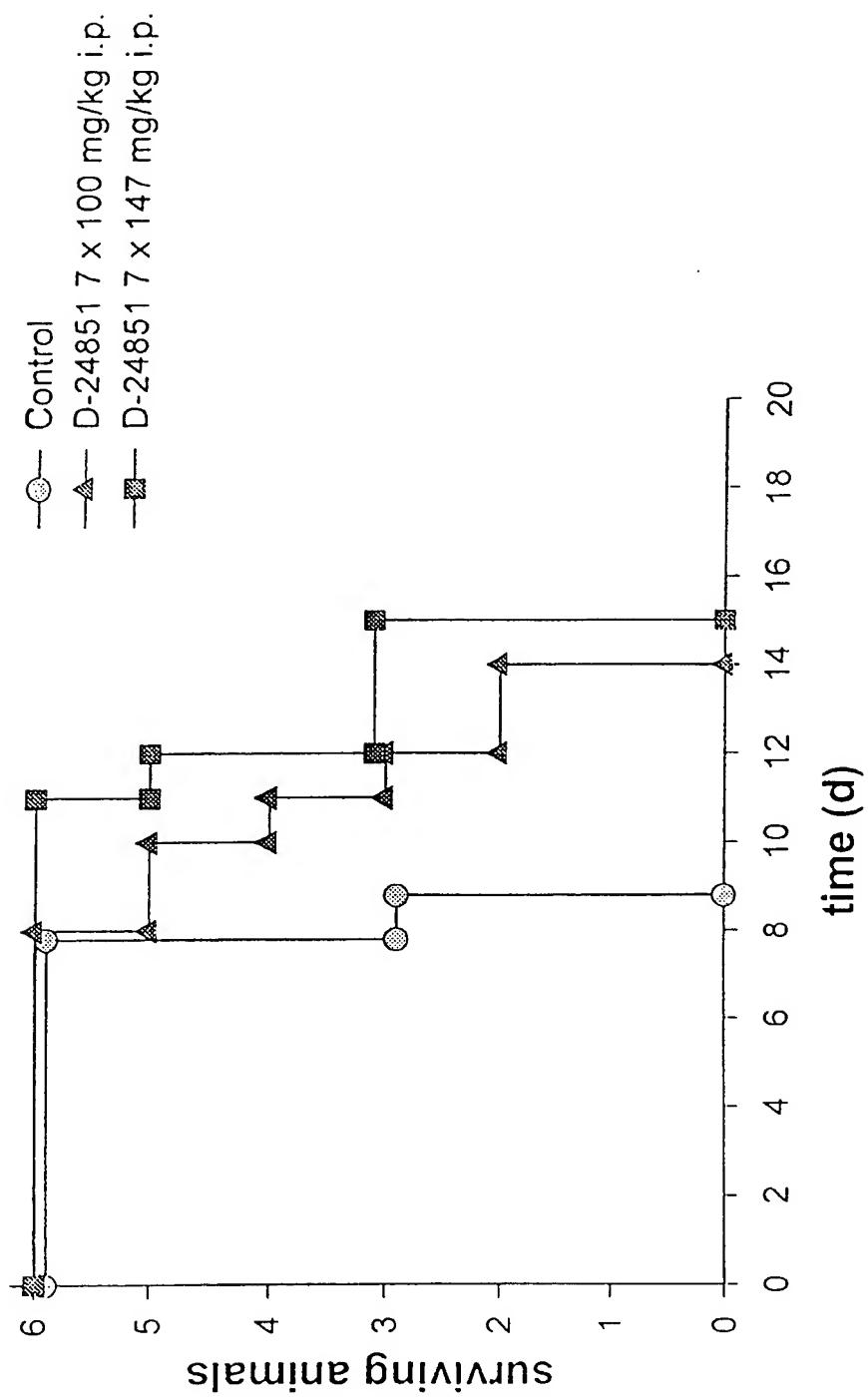
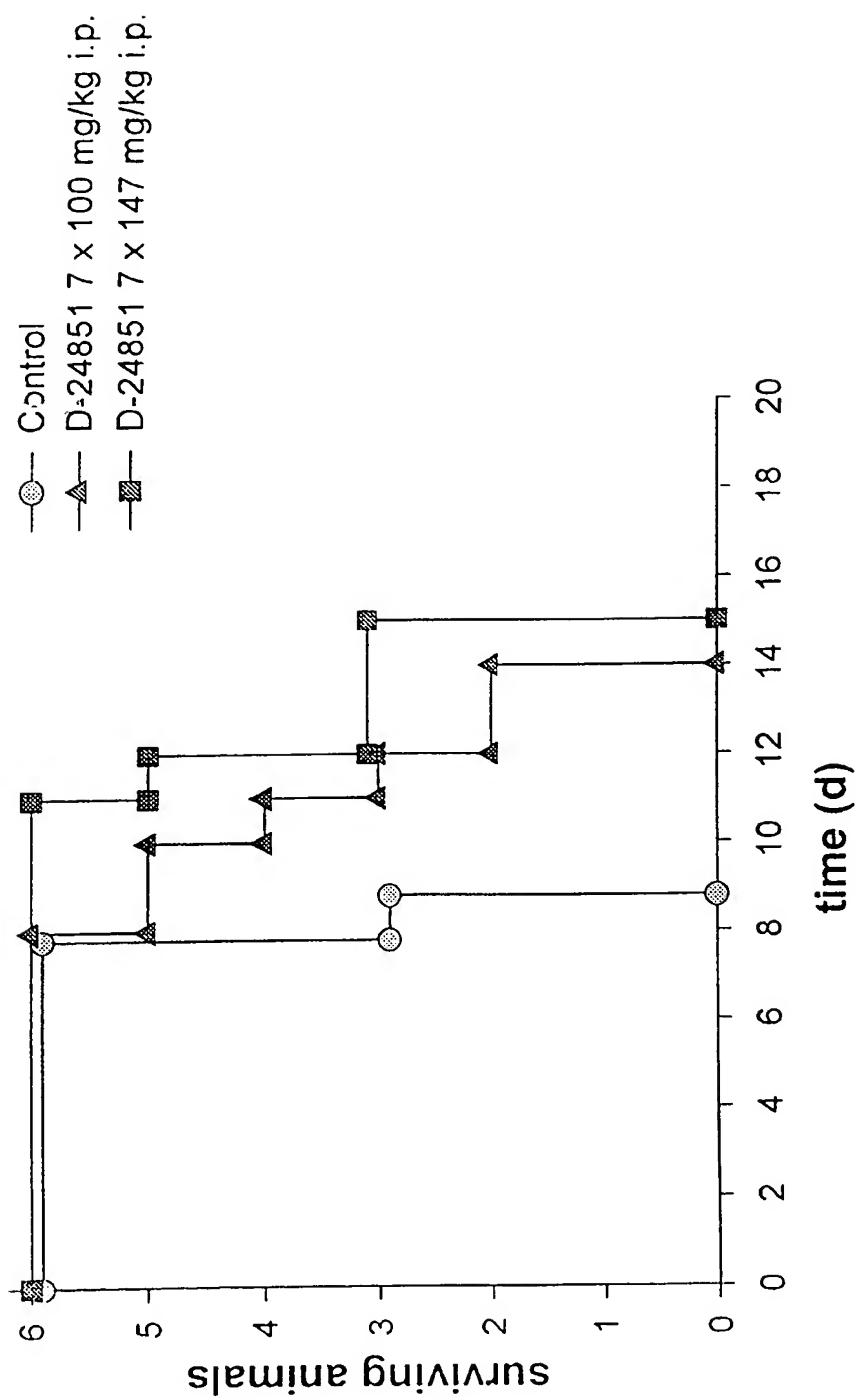
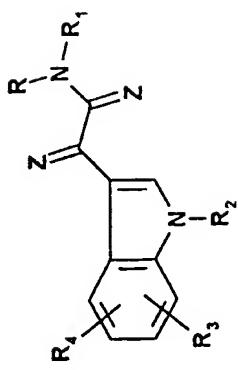


Fig. 1a  
Murine leukemia L 1210: D 24851 i.p.



A



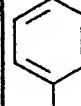
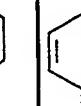
Formel 1

Tabelle 1a: Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionschema 1

BeispielID	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Fp.
1 D-24241	H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F	H	H	O	225-8°C
2 D-24242	H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N	CH <sub>3</sub>	H	H	O	176°C
3 D-24834	H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F	H	H	O	173°C
4 D-24835	H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	O	140°C
5 D-24836	H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	H	H	O	185°C

B

**Tabelle 1b:** Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionschema 1

Beispiel	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Fp.
6 D-24840	H				H	O	199°C
7 D-24841	H				H	O	>250°C
8 D-24842	H				H	O	149°C
9 D-24843	H				H	O	178-180°C
10 D-24848	H				H	O	179°C
11 D-24849	H				H	O	132°C

C

Tabelle 1c: Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 1

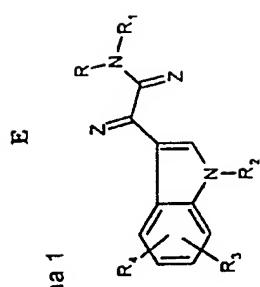
Beispiel D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Fp.
12 D- 24850	H			H	H	O	144°C
13 D- 24851	H			H	H	O	262°C
14 D- 24852	H			H	H	O	184°C
15 D- 24853	H			H	H	O	141°C
16 D- 24847	H			H	H	O	202°C
17 D- 24858	R+R <sub>1</sub> zusam.			H	H	O	115°C
18 D- 24854	H			H	H	O	112-3°C

D

**Tabelle 1d : Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionschema 1**

Beispiel D	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Fp.
19 D 25421	H		—CH <sub>2</sub> —	6-NHCOOEt	H	O	>250°C
20 D 25422	H		—CH <sub>2</sub> —	5-NHCOOEt	H	O	183°C
21 D 25423	H		—CH <sub>2</sub> —	6-NHCOO—	H	O	
22 D 25420	R+R <sub>1</sub> zusam.		—CH <sub>2</sub> —	H	H	O	160-62°C
23 D- 24866			—CH <sub>2</sub> —	H	H	O	139-141°C
24 D- 25561	H		—CH <sub>2</sub> —	5-OCH <sub>3</sub>	H	O	188°C
25 D- 25559	H		—CH <sub>2</sub> —	5-CH <sub>2</sub> -NHCOOEt	H	O	175-176°C

Tabelle 1e Indol-3-glyoxylsäure-Derivat gemäß Reaktionsschema 1



<b>Beispiel, D-</b>	<b>R</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>4</sub></b>	<b>Z</b>	<b>Fp.</b>	<b>Formel 1</b>
26 D-50570	H			H	H	O		
27 D-51076	H			H	H	O		
28 D-49404	H			S-F	H	O	205-207°C	
29 D-44073	H			H	H	O	192-194°C	
30 D-44072	H			H	H	O	196-198°C	
31 D-44067	H			H	H	O	219-221°C	

Tabelle 1f Indol-3-glyoxylsäure-Derivate gemäß Reaktionsschema 1

F

Beispiel, D-	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	F <sub>D</sub>
32 D-44061	H			H	H	O	238-240°C
33 D-43163	H			H	H	O	203-205°C
34 D-51273	H			H	H	O	305-307°C
35 D-44070	H			H	H	O	>250°C
36 D-49405	H			H	H	O	237-239°C
37 D-44071	H			H	H	O	154-156°C
38 D-44069	H			H	H	O	213-215°C
39 D-44068	H			H	H	O	183-185°C

Tabelle 1g Indol-3-glyoxylsäure-Derivate gemäß Reaktionsschema 1

G

Beispiel, D-	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Fp.
40	H			H	H	O	187-189°C
D-44066	H			H	H	O	187-189°C
41	H			H	H	O	191-193°C
D-49406	H				H	O	191-193°C
42	H				H	O	193-195°C
D-49403	H				H	O	193-195°C
43	H				H	O	104-106°C
D-44064	H				H	O	104-106°C
44	H				H	O	238-240°C
D-43156	H				H	O	203-205°C
45	H				H	O	196-198°C
D-43155	H				H	H	196-198°C
46	H				H	H	141-143°C
D-43152	H				H	H	141-143°C
47	H				H	H	141-143°C
D-43151	H				H	H	141-143°C

H  
Tabelle 1h Indol-3-glyoxylsäure-Derivate gemäß Reaktionsschema 1

Beispiel, D-	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Fp.
48	H			H	H	O	202-204°C
D-43149	H			H	H	O	183-185°C
49	H			H	H	O	Hydrochlorid
D-43148	H			H	H	O	251-253°C Trifluoracetat
50	H			H	H	O	244-245°C
D-25505 (Hydrochlorid)	H			H	H	O	228-230°C
51	H			H	H	O	270-271°C
D-51133 (Trifluoracetat)	H			H	H	O	
52	H			H	H	O	
D-51128	H			H	H	O	
53	H			H	H	O	
D-51077	H			H	H	O	
54	H			H	H	O	
D-51195	H			H	H	O	
55	H			H	H	O	
D-51391	H			H	H	O	

Tabelle 1 i Indol-3-glyoxylsäure-Derivate gemäß Reaktionsschema 1

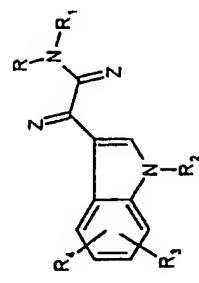
Beispiel, D-	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Fp.
56 D-51393	H			H	H	O	OI
57 D-51394	H			H	H	O	216-218°C
58 D-51184	H			H	H	O	215-217°C
59 D-51185	H			H	H	O	241-242°C
60 D-25463	H			H	H	O	°C
61 D-24584	H			H	H	O	°C
62 D-25320	H			H	H	O	145-147°C

J

Tabelle 1 j Indol-3-glyoxylsäure-Derivate gemäß Reaktionsschema 1

Beispiel, D-	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Fp.
63 D-51396	R,R <sub>1</sub> zusammen:			H	H	O	137°C
64 D-44065	R,R <sub>1</sub> zusammen:			H	H	O	205-207°C
65 D-43146	R,R <sub>1</sub> zusammen:			H	H	O	89-91°C
66 D-43145	R,R <sub>1</sub> zusammen:			H	H	O	68-70°C
67 D-25558	R,R <sub>1</sub> zusammen:			6-NHCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	O	Oil

K

**Tabelle 2:** Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 2

<u>Formel 1</u>					
Beispiel, D-	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Fp.
1 D-24825	H		H	H	>250°C
2 D-24831	H		H	H	>250°C
3 D-24832	H		H	H	233-5°C
4 D-24833	H		H	H	235°C

L

**Tabelle 2a** Indolylglyoxylamide gemäß Reaktionsschema 2

Beispiel, D-	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Fp.
5 D-43154	H		H	6-NO <sub>2</sub>	H	O	250°C(Zers.)
6 D-43153	H		H	5-NO <sub>2</sub>	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C

**Tabelle 2b** Indol-3-glyoxylsäure-Derivate gemäß Reaktionsschema 1

Beispiel, D-	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Z	Fp.
5 D-43154	H		H	6-NO <sub>2</sub>	H	O	250°C(Zers.)
6 D-43153	H		H	5-NO <sub>2</sub>	H	O	>250°C
7 D-25319	H		H	H	H	O	156-157°C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/01918

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 196 36 150 A (ASTA MEDICA AG) 12 March 1998 cited in the application	1-3,5-10
A	see abstract; claims 1-7 & WO 98 09946 A (ASTA MEDICA) 12 March 1998 -----	4

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June 1999

Date of mailing of the international search report

05/08/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herrera, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/01918

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19636150 A	12-03-1998	AU	4015897 A	26-03-1998
		CA	2215013 A	06-03-1998
		WO	9809946 A	12-03-1998
		NO	991071 A	04-03-1999

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01918

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 196 36 150 A (ASTA MEDICA AG) 12. März 1998 in der Anmeldung erwähnt	1-3, 5-10
A	siehe Zusammenfassung; Ansprüche 1-7 & WO 98 09946 A (ASTA MEDICA) 12. März 1998	4

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28. Juni 1999	05/08/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Herrera, S

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01918

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19636150 A	12-03-1998	AU 4015897 A	26-03-1998
		CA 2215013 A	06-03-1998
		WO 9809946 A	12-03-1998
		NO 991071 A	04-03-1999